

ZDRAVLJENJE Z LOKALNIMI ANTIMIKOTIKI – KJE SO TEŽAVE?

TREATMENT WITH TOPICAL ANTIMYCOTICS – WHAT ARE THE DIFFICULTIES?

AVTOR / AUTHOR:

Teja Glavnik, mag. farm.

*Celjske lekarne javni zavod
Miklošičeva ulica 1, 3000 Celje*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
teja.glavnik@gmail.com

1 UVOD

Po nekaterih podatkih ima površinsko glivično okužbo 20 do 25 % svetovne populacije, kar jo uvršča med najpogostejše bolezni (1). Naraščanje števila okuženih ljudi naj bi bilo povezano s spremenjenim načinom življenja, staranjem prebivalstva ter pogosto uporabo širokospektralnih antibiotikov in zdravil, ki zmanjšajo imunsko odpornost (2). Obravnava glivičnih okužb kože in sluznic v lekarni je zelo

POVZETEK

Pri delu v lekarni se farmacevti s pripravki za zdravljenje površinskih glivičnih okužb srečujemo dnevno, saj spadajo glivične okužbe kože med najpogostejše bolezni. Na tržišču obstaja ogromno pripravkov, za katere nimamo vedno podatkov o učinkovitosti. Tudi pri registriranih zdravilih, ki so varna, kakovostna in učinkovita, pa lahko naletimo na neučinkovitost zaradi neupoštevanja preventivnih ukrepov in prekratke uporabe.

KLJUČNE BESEDE:

Površinske antimikotiki, glivične okužbe, preventivni ukrepi, razlike v učinkovitosti, sodelovanje bolnika

ABSTRACT

While working in a community pharmacy, pharmacists are in contact with the treatment of superficial fungal infections on a daily basis, as they represent one of the most common diseases. The market is saturated with products with sometimes questionable effectiveness. Even registered medicines with proved safety, quality and effectiveness can turn out to be ineffective because of lack of preventive measures or too short duration of use.

KEY WORDS:

adherence, antimycotics, prevention, differences in effectiveness, superficial fungal infections

pogosta in lahko tudi težavna. Na tržišču obstaja veliko registriranih zdravil in tudi drugih izdelkov, med katerimi lekarniški farmacevti včasih težko izberemo pravega za posameznega bolnika.

2 ZNAČILNOSTI POVRŠINSKIH GLIVIČNIH OKUŽB

2.1 KLINIČNA SLIKA

Klinična slika glivične okužbe kože in sluznic je odvisna od vrste povzročitelja, mesta okužbe in imunskega odziva okužene osebe. Vsem tipom glivičnih okužb je skupno, da so nalezljive in jih moramo zdraviti dolgotrajno, saj spontane ozdravitve ni. Nezdravljene glivične okužbe niso samo neprijetne, ampak lahko vodijo do resnejših zapletov. Ker

zmanjšajo odpornost kože, lahko vodijo do pridruženih bakterijskih okužb, širijo se lahko na druge ljudi, v globlje plasti kože in pri imunsko oslabilih bolnikih povzročajo sistemske okužbe (3, 1).

2.2 POVZROČITELJI

Za razvoj glivične okužbe je ključna poškodba kože, ki omogoča povzročitelju vstop v telo (4). Površinske okužbe kože v največji meri povzročajo dermatofiti, manj pogosto kvasovke in zelo redko plesni. Dermatofiti izločajo encime, ki omogočajo hranjenje s keratinom iz rožene plasti povrhnjice in navadno ne prehajajo v globlje plasti kože in ne povzročajo sistemskih mikoz. Lahko se prenašajo med ljudmi (antropofilni dermatofiti) ali pa iz živali na ljudi (zoofilni), redkeje pa izvirajo iz okužene zemlje (geofilni dermatofiti). Med kvasovkami površinske mikoze najpogosteje povzročajo glive iz rodu *Candida*, ki lahko pri nezdravljenih imunsko oslabilih bolnikih povzročajo tudi sistemske kandidoze (2).

3 PREVENTIVNI UKREPI

Pri svetovanju bolniku z glivično okužbo kože v lekarni je nujno, da ga ne pozabimo poučiti o načinih, kako se ponovni okužbi izogne, saj je zdravljenje dolgotrajno in so ponovitve bolezni pogoste. Izogibati se morajo agresivnim čistilnim sredstvom (mila, šamponi), ki lahko zmanjšajo funkcijo naravnega zaščitnega sloja kože. Ker glivice za razvoj potrebujejo vlažno okolje, mora bolnik paziti, da so problematični deli kože (stopala, kožne gube) čim bolj suhi. Pogost vir okužbe je stik z okuženo osebo, zato je pomembno, da si osebni predmetov, ki so lahko vir okužbe (brisače, nogavice, glavniki) ne izposojamo, v skupnih prostorih za umivanje in kopališčih pa uporabljamo zaščitno plastično obutev. Vir nekaterih glivičnih okužb so okužene živali, zato se je priporočljivo izogibati stikom z neznanimi psi in mačkami (5).

4 SINTEZNI ANTIMIKOTIKI

4.1 SPEKTER DELOVANJA

Prva izbira pri zdravljenju površinskih glivičnih okužb so sintezni antimikotiki. Najpogosteje uporabljamo učinkovine

iz skupine azolov in alilaminov. V Sloveniji so za lokalno zdravljenje registrirani kot zdravila brez recepta: azoli – klotrimazol, mikonazol, ketokonazol, bifonazol, alilamini – terbinafin in naftifin ter učinkovina, ki spada med druge antimikotike – ciklopiroks. Azoli imajo v splošnem širši spekter delovanja, saj so učinkoviti proti dermatofitom, kvasovkam in v manjši meri tudi proti po Gramu pozitivnim bakterijam. Alilamini so učinkovitejši pri zdravljenju okužb z dermatofiti kot s kvasovkami, delujejo pa delno tudi proti po Gramu pozitivnim in Gramu negativnim bakterijam. Terbinafin, naftifin, bifonazol, ketokonazol in ciklopiroks izkazujejo tudi blago protivnetno delovanje in so primerni za zdravljenje močno srbečih in vnetih predelov okužene kože (6).

4.2 RAZLIKE MED PREDSTAVNIKI

Lekarniški farmacevt ima pri izbiri najprimernejšega lokalnega antimikotika za bolnika težavno delo. Prvi problem predstavlja identifikacija povzročitelja okužbe in izbira najučinkovitejšega zdravila, kar pa glede na izsledke metaanaliz o učinkovitosti zdravljenja najpogostejših glivičnih okužb ni ključnega pomena, saj statistično značilnih razlik med azoli in alilamini ni (7, 8).

4.3 POSEBNE SKUPINE BOLNIKOV

Pred začetkom zdravljenja je pomembno vedeti, komu je zdravilo namenjeno in kje na telesu se je okužba pojavila. Najbolj ranljiva skupina bolnikov so dojenčki, pri katerih zaradi lokalnega draženja in vlažnosti pogosto prihaja do glivičnih okužb kože pod plenico in ob peroralni antibiotični terapiji do ustne kandidoze (soor). Pri obravnavi dojenčkov je navadno potrebna napotitev k zdravniku, saj moramo izključiti morebitne druge okužbe in odkriti vzrok za zmanjšano odpornost organizma (5).

Ključnega pomena je tudi, kako dolgo že bolnik opaža spremembe. Bolniki ukrepajo navadno šele tedaj, ko jih sprememba začne ovirati pri vsakodnevnih opravilih zaradi srbečice ali pa je estetsko moteča. Površinske glivične okužbe lahko s sintezni antimikotiki zelo učinkovito pozdravimo, če jih začnemo zdraviti dovolj zgodaj; predvsem navedeno velja za zelo trdovratne glivične okužbe nohtov. V primeru, da je okužena površina kože velika ali pa sprememba zajema celoten noht, je za učinkovito zdravljenje potreben sistemski antimikotik, zato takega bolnika napotimo z zdravniku (2).

4.4 PRAVILNA UPORABA

Najbolj pereč problem pri zdravljenju površinskih glivičnih okužb je ustrezna aderenza bolnika in dovolj dolgo trajanje

zdravljenja. Topikalne preparate je potrebno na kožo oz. noht nanašati od enkrat do trikrat na dan, prednost imajo zaradi boljšega sodelovanja bolnikov preparati, ki jih je potrebno nanesti samo enkrat na dan. Trajanje zdravljenja je odvisno od mesta, globine in stadija okužbe, načeloma pa moramo zdravljenje nadaljevati vsaj nekaj dni do dva tedna po prenehanju vseh simptomov okužbe (3).

4.5 ZDRAVLJENJE OKUŽB NOHTOV

Predvsem pri zdravljenju glivičnih okužb nohtov se soočamo s še eno pomembno težavo. Okužba se dogaja znotraj nohta, zato mora tudi zdravilna učinkovina prehajati v trdo, roževinasto tkivo nohta. Učinkovitost zdravljenja je večja pri uporabi lakov, gelov in raztopin, ker je noht bolj prepusten za vodo kot koža in zdravila v obliki krem in mazil ne omogočajo dostopa učinkovine v globino nohta (9). Za lajšanje prehoda učinkovine v noht je priporočljivo okužen noht mehansko odstraniti s piljenjem ali striženjem ali pa uporabiti keratinolitike (20- do 40-odstotna sečnina, salicilna kislina). V zdravilnih lakih za nohte najdemo tudi druge pospeševalce penetracije učinkovine v noht, kot so merkaptani, sulfiti, bisulfiti in keratolitični encimi (10).

5 ZDRAVILNE RASTLINE

Zdravila naravnega izvora tradicionalno uporabljamo tudi za zdravljenje površinskih glivičnih okužb in v zadnjem času ponovno doživljajo večjo prepoznavnost. V literaturi najdemo veliko podatkov o učinkovitosti zdravilnih rastlin pri zdravljenju glivičnih okužb kože in sluznic, a zelo malo kliničnih raziskav, ki imajo zelo različne rezultate.

5.1 RAZLOGI ZA SLABO DOKAZANO UČINKOVITOST

Glavna težava pri kliničnem preizkušanju pripravkov naravnega izvora je njihova kompleksna kemijska sestava. Rastlinski pripravki namreč vsebujejo veliko različnih spojin, pri katerih so nekatere farmakološko aktivne, druge pa sinergistično prispevajo k delovanju pripravka. Zaradi tega včasih težko identificiramo spojino, ki je nosilec delovanja pripravka, in kakšen je mehanizem delovanja te spojine. Vsebnost spojin v zdravilnih rastlinah je odvisna od veliko dejavnikov, kot so del rastline, ki ga uporabimo, čas nabiranja, rastišče, način sušenja in pa tudi način predelave in proizvodni postopek rastlinskega pripravka (11).

5.2 UČINKOVITE ZDRAVILNE RASTLINE

V zadnjem času je nekaj kliničnih raziskav pokazalo velik potencial eteričnih olj pri preprečevanju in zdravljenju okužb z dermatofiti. Pri sinteznih učinkovinah namreč zaradi široke uporabe pri zdravljenju in preprečevanju okužb pri imunokompromitiranih bolnikih namreč prihaja do odpornosti nekaterih sevov dermatofitov na sintezne antimikotike. Eterična olja imajo pomembno vlogo pri obrambi rastline proti okužbam, zato aromatične rastline in njihova eterična olja že tradicionalno veljajo za učinkovita pri zdravljenju površinskih glivičnih okužb (12). Žal so podatki o učinkovitosti pripravkov iz zdravilnih rastlin pogosto samo empirični, kar je posledica slabe raziskanosti tega področja. Večje število raziskav kaže na učinkovitost nekaterih zdravilnih rastlin, kot so eterično olje čajne mirte (*Melaleuca alternifolia*), eterično olje grenkega pomarančevca (*Citrus aurantium*) in česen (*Allium sativum*), tako v primerjavi s placebom kot s sinteznimi antimikotiki. Učinkovitost je v splošnem manjša kot pri zdravilih sinteznega izvora, kažejo pa velik potencial kot dodatek k terapiji s sinteznimi antimikotiki. Nekaj podatkov je tudi o učinkovitosti eteričnih olj dišečega klinčevca (*Eugenia caryophyllata*), kurkume (*Curcuma longa*), cimeta (*Cinnamomum zeylanicum*), timijana (*Thymus vulgaris*), sivke (*Lavandula angustifolia*) in limonske trave (*Cymbopogon citratus*) (13, 14, 15).

POMEMBNO JE VEDETI:

Glivične okužbe kože niso samo neprijetne, ampak lahko pri imunsko oslabljenih bolnikih vodijo v sistemske glivične okužbe, ki so lahko zelo nevarne. Sintezni antimikotiki naj bi se razlikovali v spektru delovanja na glive in bakterije, a metaanalize niso potrdile pomembnih razlik pri zdravljenju okužb kože. Pripravke iz aromatičnih zdravilnih rastlin tradicionalno veliko uporabljamo za zdravljenje glivičnih okužb kože. V literaturi je malo jasnih dokazov o njihovi učinkovitosti v primerjavi s sinteznimi antimikotiki, spodbudni pa so podatki o izboljšanju učinka pri kombiniranju sinteznih antimikotikov in eteričnih olj.

6 ZAKLJUČEK

Zaradi vedno večje razširjenosti in naraščanja števila bolnikov s tveganjem za napredovanje površinskih glivičnih okužb v sistemske glivične okužbe moramo okuženim bol-

nikom posvetiti posebno pozornost tudi pri obravnavi v lekarni. Težave pri obravnavi bolnika s površinsko glivično okužbo izvirajo iz postavitve diagnoze, izbire zdravila in sodelovanja bolnika. Možnosti za učinkovito zdravljenje je veliko, vendar je ključnega pomena pravilna in dovolj dolgotrajna uporaba zdravilnih pripravkov.

7 LITERATURA

1. Havlickova B, Czaika VA, Friedrich M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses* 2008; 51 Suppl 4: 2-15.
2. Orešič Barač T. Najpogostejše mikoze kože in nohtov pri mladostnikih in odraslih- epidemiologija in klinična slika. *Farm Vestn* 2014; 65: 87-92.
3. Dolenc-Voljč M. Zdravljenje glivičnih okužb kože. *Farm Vestn* 2006; 57: 93-95.
4. Guegan S, Lanternier F, Rouzaud C et al. Fungal skin and soft tissue infections. *Curr Opin Infect Dis* 2016; 29(2): 124-130.
5. Pal M. Glivične okužbe kože. In: Pisk N. Samozdravljenje, priročnik za bolnike. Slovensko farmacevtsko društvo; 2011: 95-103.
6. Pal M. Možnosti zdravljenja najpogostejših dermatomikoz pri odraslih in mladostnikih. *Farm Vestn* 2014; 65: 93-99.
7. Rotta I, Otuki MF, Sanches AC et al. Efficacy of topical antifungal drugs in different dermatomycoses: a systematic review with meta-analysis. *Rev Assoc Med Bras* 2012; 58: 308-318.
8. Rotta I, Ziegelmann PK, Otuki MF et al. Efficacy of topical antifungals in the treatment of dermatophytosis: a mixed-treatment comparison meta-analysis involving 14 treatments. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 341-349.
9. de Berker D. Clinical practice. Fungal nail disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2108-2116.
10. Torkar A, Kristl J, Murdan S. Novosti o dostavljanju učinkovin v nohte. *Farm Vestn* 2007; 58: 15-20.
11. Kočevar Glavač N, Stojilkovski K. Klinične raziskave v fitoterapiji. *Farm Vestn* 2013; 64: 112-117.
12. Kumar R, Shukla SK, Pandey A, Pandey H, Pathak A and Dikshit A: Dermatophytosis: infection and prevention – a review. *Int J Pharm Sci Res* 2016; 7(8): 3218-3225.
13. Martin KW, Ernst E. Herbal medicines for treatment of fungal infections: a systematic review of controlled clinical trials. *Mycoses* 2004; 47(3-4): 87-92.
14. Uma K, Huang X, Kumar BA. antifungal effect of plant extract and essential Oil. *Chin J Integr Med* 2017; 23(3): 233-239.
15. Flores FC, Beck RC, da Silva Cde B. essential oils for treatment for onychomycosis: A Mini-Review. *Mycopathologia* 2016; 181(1-2): 9-15.

